

Aus dem Institut für Anästhesiologie
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Untersuchungen der Thrombozytenaggregations-Änderungen nach verschiedenen Infusionslösungen

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Knud Ohnesorge
aus Swinemünde

Mainz 1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554413_0067

Aus dem Institut für Anästhesiologie
der Johannes Gutenberg - Universität Mainz

Untersuchungen der Thrombozytenaggregations-
Änderungen nach verschiedenen Infusionslösungen

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg - Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

Knud O h n e s o r g e

aus Swinemünde

Mainz 1975



Fachbereichsdekan:

Professor Dr. R. Wolf

Referent:

Professor Dr. M. Halmágyi

Korreferent:

Professor Dr. W. Ohler

Inhaltsübersicht

	Seite
A : E I N L E I T U N G =====	1
<u>I. Die Thrombozytenaggregation</u>	1
a) Transfusionen von Blutkonserven	2
b) Akuter Sauerstoffmangel	3
c) Schockzustände	3
d) Thrombenbildung	4
<u>II. Definition und Abgrenzung des Begriffes der Thrombozytenaggregation</u>	5
a) Thrombozytenaggregation	5
b) Thrombozytenadhäsion	5
c) Platelet- stickiness	5
d) Thrombozytenagglutination	6
e) Visköse Metamorphose	6
<u>III. Theorien zum Mechanismus der Thrombozytenaggregation</u>	6
B : E I G E N E U N T E R S U C H U N G E N =====	9
<u>I. Fragestellung</u>	9
<u>II. Untersuchungspersonen</u>	13
<u>III. Untersuchungsmaterial</u>	14
<u>IV. Versuchsanordnung</u>	16
<u>V. Untersuchungsmethode</u>	18
a) Die aggregationsauslösende Substanz	18
b) Zählung der Thrombozyten	20
c) Bestimmung der Thrombozytenaggregationen	21
<u>VI. Diskussion der Methode</u>	22
<u>VII. Statistische Auswertung</u>	23

C : E R G E B N I S S E	Seite
=====	24
I. <u>Typischer Kurvenverlauf bei ADP-induzierter Thrombozytenaggregation</u>	24
II. <u>Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse der einzelnen Versuchsgruppen</u>	26
III. <u>Vergleiche der einzelnen Versuchsgruppen untereinander</u>	35
D : D I S K U S S I O N	41
=====	
E : Z U S A M M E N F A S S U N G	47
=====	
F : L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S	49
=====	

A. Einleitung

=====

A. I. Thrombozytenaggregation

Erscheint die Zusammenlagerung der Blutplättchen im Rahmen der Hämostase bei Gefäß- und Gewebsverletzungen wichtig und sehr sinnvoll zu sein, so verhängnisvoll wirkt sich die pathologische Thrombozytenaggregation innerhalb des Gefäßsystems selbst aus. Sie kann dort als Anlass lebensbedrohender Prozesse angesehen werden. Die unmittelbaren Folgen einer intravasalen Thrombozytenzusammenballung sind die Beeinträchtigung der Mikrozirkulation und die Bildung von Thromben.

Bereits im vergangenen Jahrhundert wurde von BIZZOZERO (5) beschrieben, daß die Anlagerung von Thrombozyten an Wundränder und das Aneinanderhaften von Thrombozyten selber als initialer Prozeß der Thrombose und Hämostase angesehen werden kann. Seit dieser Zeit ist die Fähigkeit der Thrombozyten, an Gefäßwänden und aneinander zu haften, als Grundlage physiologischer und pathologischer Vorgänge bekannt (16).

Eine fundamentale Rolle kommt den Thrombozyten im Rahmen der Blutgerinnung und der Blutstillung zu. WITTE (60) macht für die Reaktionsphasen der Hämostase insbesondere die Zahl, die Anlieferung und den Stoffwechsel der Thrombozyten verantwortlich. Kontraktion kleiner Blutgefäße durch Abgabe gefäßaktiver Stoffe wie Serotonin und Adrenalin, Blutthromboplastinbildung durch den Plättchenfaktor 3 und damit Beschleunigung der Fibrinbildung, Retraktionsförderung durch den energieverbrauchenden Prozeß der Umwandlung von plättcheneigenem ATP (Adenosintriphosphat)

in AMP und ADP und Abdichtung intakter und defekter Gefäße sind nur einige der Funktionen, die durch die Blutplättchen erfüllt werden (56).

BREDDIN (11) stellte fest, daß die Faktoren II, V, VII, VIII, IX und X keinen Einfluß auf die Thrombozytenaggregation haben. Die enge Beziehung der Thrombozyten mit dem Vorgang der Gerinnung legt aber die Vermutung nahe, daß auch ein aggregationsauslösender Faktor unter den plasmatischen Gerinnungsfaktoren zu finden ist. Diese Frage wurde unterschiedlich in zahlreichen Arbeiten untersucht und diskutiert. Im allgemeinen wird heute die Meinung vertreten, daß für den Ablauf der Aggregation neben funktionstüchtigen Plättchen noch drei weitere Faktoren, nämlich Kalzium, Adenosindiphosphat und ein noch nicht einheitlich definierter Plasmafaktor unbedingt notwendig sind, um eine Verklumpung der Thrombozyten herbeizuführen (54).

In den letzten Jahren rückte die Bedeutung der Thrombozytenaggregation immer mehr in das Interesse medizinischer Untersuchungen. Ohne einen umfassenden Bericht geben zu wollen, seien hier doch einige Problemkreise erwähnt im Zusammenhang mit:

a) Transfusion von Blutkonserven

JENEVEIN und WEISS beschrieben das zahlreiche Auftreten von Mikroembolien - aus Thrombozytenaggregation bestehend - in den Arteriolen von Herz, Nieren und Lungen. Die Ergebnisse wurden autotoptisch nachgewiesen, nachdem alle Patienten im Gefolge von Herzoperationen große Mengen von Bluttransfusionen erhalten hatten (39). Ursächlich könnte nach BLÜMEL (6) die Aggregatbildung von Thrombozyten in

älteren Blutkonserven in Frage kommen. Er schlägt daher neben der Konservenblut-Transfusion eine gleichzeitige Dextran Infusion vor.

b) Akuter Sauerstoffmangel

Thrombozytenaggregate entstehen während der Ischämie in der Blutbahn des ischämischen Organs, vor allem in Gehirn, Niere und Skelettmuskel. Akuter Sauerstoffmangel und die dadurch bedingte Anoxie und Acidose führen sowohl zu Thrombozytenaggregationen als auch zu Formveränderung der Erythrozyten, deren zögernde Beseitigung zu einer Mangeldurchblutung führen kann, die ihrerseits dann wiederum die Thrombozytenaggregation verstärkt (37).

c) Schockzustände

Der Schock durch mechanisches oder thermisches Trauma führt sehr häufig zu schwerwiegenden Veränderungen des Blutes. Es werden drei verschiedene Änderungen der korpuskulären Blutbestandteile verantwortlich gemacht. Diese sind: die Aggregation von Erythrozyten, die Reduktion der Beweglichkeit der roten Blutkörperchen und die Thrombozytenaggregation (38). Die maximale Strömungsverlangsamung infolge des schockbedingten Blutdruckabfalles und der erhöhten Blutviskosität (Blood-Sludge) begünstigen das Festsetzen der Aggregate im Kapillarsystem, vornehmlich in Kapillaren und Venolen. Die multiplen Mikroembolien mit nachfolgenden Stasen in der terminalen Strombahn führen zu lokaler Ischämie, zu Endothelschäden, Plasmaverlust und Verminderung des venösen Rückstroms von Blutzellen. Besonders gefährdet sind Niere, Darm und Leber. Mikroinfarkte durch Blutzellaggregate werden aber auch in anderen Organen, wie z.B. im Herzen gefunden.

d) Thromben-Bildung

Der weisse- oder Abscheidungsthrombus besteht überwiegend aus einer Thrombozytenmasse. Die Plättchenablagerung erfolgt lokal, weshalb man eine Endothelläsion als Ursache annimmt (50). An die nicht mehr glatte elektropositive Endotheloberfläche lagern sich elektronegative Thrombozyten an. Durch Freiwerden von Gewebsthrombokinase und Fibrinausscheidung kommt es zu weiteren Thrombozytenaggregationen, dann zur Agglutination (61).

Ähnliche Vorgänge spielen sich bei der Entstehung des Gerinnungs- oder roten Thrombus ab. Hier werden jedoch ursächlich Gefäße mit Strömungsreduktion oder Stasen angenommen.

Wesentlich für das Wachstum eines jeden Thrombus sind dann Zirkulationsfaktoren (32, 61).

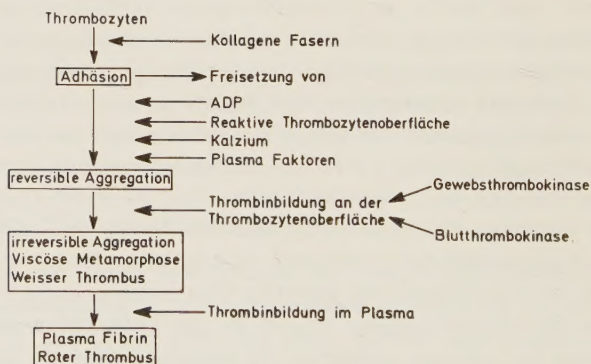


Abb. 1.

Schematische Darstellung der Thrombenbildung nach OWREN (52).

A. II. Begriff der Thrombozytenaggregation, Abgrenzung und Definition

In der Literatur bestehen heute nomenklaturische Unklarheiten über den Begriff Thrombozytenaggregation. Was versteht man also unter diesem und verwandten Begriffen wie z.B. Adhäsion, Agglutination, Platelet-stickiness und visköse Metamorphose?

a) Thrombozytenaggregation ist eine reversible Zusammenlagerung von Blutplättchen. Das Wort selbst bezieht sich lediglich auf das morphologische Erscheinungsbild des Ereignisses. Es macht keine Aussage über die auslösenden Faktoren. Der Vorgang der Aggregation steht in keinem Zusammenhang mit Thrombozytenzerfall oder Thrombozytenverschmelzung. Eine gewisse Ähnlichkeit zur Thrombozytenaggregation besteht in der Aggregation von Erythrozyten. Auch diese ist gekennzeichnet durch Reversibilität und Fehlen von Zelldefekten (23, 24).

Als Synonym für die Aggregation von Blutplättchen wird häufig der Begriff Thrombozytenagglomeration benutzt.

b) Thrombozytenadhäsion bezeichnet das Haften der Blutplättchen an Oberflächen. (Z.B. intravasal an Endotheldefekten, Glaswänden etc.). Dieser Vorgang ist ebenfalls reversibel und kann als unmittelbare Vorstufe der Plättchenaggregation angesehen werden.

c) Platelet-stickiness (Klebrigkeit) ist ein der Adhäsion nahe verwandter Begriff. Er bezeichnet die Neigung der Blutplättchen, sich an Oberflächen reversibel anzuheften. Nach MATTER kontrolliert eine Reihe von Enzymsystemen die Klebrigkeit der Plättchenoberfläche (50).

d) Die Thrombozytenagglutination ist von der Aggregation streng zu trennen. Hier handelt es sich um eine irreversible Verschmelzung der Blutplättchen, die mit ausgedehnten Zellschädigungen einhergeht (9, 10).

e) Als visköse Metamorphose bezeichnet man die durch Thrombin ausgelösten biochemischen und morphologischen Änderungen der Thrombozyten. Unter der Einwirkung geringer Mengen Thrombins kommt es zu drastischen Veränderungen der Permeabilität der Plättchenmembran, zu Pseudopodienbildung und zur Quellung der Thrombozyten. Während der viskösen Metamorphose vermögen sich die vorher locker aneinandergelagerten Plättchen mit Hilfe eines actomyosinähnlichen Proteins (dem Thrombosthenin) zu einem festen Pfropf zu retrahieren (9, 49). Die Thrombozytenaggregation kann demnach wie folgt definiert und abgegrenzt werden: Die Aggregation der Thrombozyten ist eine reversible Zusammenlagerung der Blutplättchen. Diese Aneinanderlagerung der Thrombozyten geschieht ohne Strukturverlust und ohne Funktionseinbuße der Zellen. Es kann nur solange von Aggregation gesprochen werden, wie der Beweis der Reversibilität durch die Desaggregation der Thrombozytenhäufchen gegeben ist.

A. III. Theorien zum Mechanismus der Thrombozytenaggregation

Der Mechanismus der Thrombozytenaggregation ist trotz zahlreicher Veröffentlichungen und Untersuchungen bis heute noch weitgehend unbekannt.

So werden neben pharmakologischen Wirkungen auch rein physikalische Einflüsse auf die Blutplättchenzusammenballung verantwortlich gemacht.

Temperatur- und Ph-Änderungen scheinen einen ebensolchen Einfluß auf die Plättchen zu haben, wie die Änderung der anziehenden van Waalschen Kräfte und die eine Abstoßung bewirkenden negativen Überschußladungen der Blutzellen (42).

Blutplättchen sind dazu in der Lage, sowohl Plasma-Serotonin als auch Adrenalin und Noradrenalin aktiv zu konzentrieren. Diese biogenen Amine, über dessen physiologische und pharmakologische Bedeutung wenig bekannt ist, fördern durch Freisetzung von ADP (Adenosindiphosphat) eine Thrombozytenaggregation. Eine ähnliche Wirkung durch Freisetzung von ADP besitzen Calcium-Ionen, Fluorid, langkettige ungesättigte Fettsäuren, Neuramidase, etc.. LÖHR (44) bezeichnet daher ADP als Co-Faktor für eine Plättchenaggregation, während er Thrombin und Collagen für physiologische "Auslöser" der Aggregation und Adhäsion hält.

Weiterhin scheinen für die Plättchenfunktionen auch noch gewisse, bisher nicht eindeutig definierte Plasmaeigenschaften in Frage zu kommen (19).

Wenn auch die genauen Vorgänge, die zu einer Thrombozytenaggregation führen, nicht bekannt sind, so ist doch die zentrale Rolle von ADP unumstritten.

Die Konzentration von nur $0,007 \times 10^{-6}$ g ADP/ml plättchenreichen Plasmas - entsprechend etwa 100 000 Molekülen pro Blutplättchen - , die noch zum Auftreten von Thrombozytenaggregation führt, zeigt die hohe Spezifität dieser Reaktion (50).

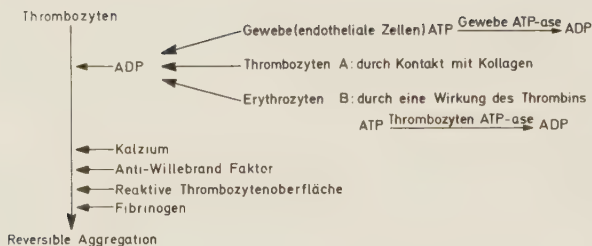


Abb. 2.

Faktoren, die an der Reaktion, die zur reversiblen Thrombozytenaggregation führt, teilnehmen.

Der hohe ATP-Gehalt der Plättchen und der schnelle Abbau dieses Nucleotids während der Gerinnung und der Aggregation und Adhäsion sind als weitere Hinweise für die Bedeutung des ATPs zu werten.

B. Eigene Untersuchungen

B. I. Fragestellung

Durch zunehmende Kenntnisse über das Auftreten von Thrombozyten- und Erythrozytenaggregationen und Mikrothromben in dem Kapillargebiet bei Krankheitszuständen verschiedener Genese wird heute insbesondere bei schwerstkranken traumatisierten Patienten die Diagnose einer generalisierten Mikrozirkulationsstörung gestellt.

Dieses Krankenmaterial der Intensivtherapie stellt jedoch hohe Ansprüche an eine sachgerechte Infusionstherapie einschließlich der intravenösen Ernährung.

Im Rahmen der Infusionstherapie werden diesen Patienten mehrere Infusionslösungen wie Volumenersatzmittel, Elektrolyt-, Aminosäure-, fett- und kohlehydrathaltige Lösungen verabreicht.

Die Wirkung dieser Lösungen auf die Thrombozytenaggregation ist jedoch nicht hinreichend bekannt.

Die in der Literatur gefundenen Angaben über die Wirkung von Dextran auf Thrombozyten sind widersprüchlich.

DHALL, HARPER, MCKENZIE und MATHESON (20) konnten in vitro eine durch Dextran induzierte Thrombozytenaggregation sowohl mit Hilfe der Rührmethode als auch mit dem Phasenkontrastmikroskop nachweisen. Die Aggregationsbildung war dabei unabhängig von dem Molekulargewicht des Dextrans und der Temperatur des Plasmas (21). ELIASSON und BYGDEMAN (26) stellten fest, daß die Zufuhr von Dextran (Molekulargewicht zwischen

40 000 und 150 000) zu thrombozytenreichem Plasma keinen Einfluß auf die durch ADP induzierbare Plättchenaggregation habe (53), jedoch nach intravenöser Dextranzufuhr eine Abnahme der ADP-induzierten Adhäsion und Aggregation zu beobachten sei.

Die Thrombozyten absorbieren Dextran an ihrer Oberfläche, verändern ihre Beweglichkeit im elektrischen Feld und zeigen eine verminderte Adhäsivität bei gleichzeitiger verstärkter in vitro-Aggregation. Fibrinogen wird in reiner Lösung durch Dextran gefällt, nicht jedoch im Plasma. Das Fibringerinnsel nimmt unter dem Einfluß von Dextran eine lockere, brüchige Struktur an, die Retraktion ist beeinträchtigt. Die genannten Veränderungen nehmen mit steigendem Molekulargewicht und steigender Dosis gleichsinnig zu (57).

Es ist denkbar, daß die sogenannte "Hüllenbildung" (Überzug der Thrombozyten mit Dextran) durch Dextran (3) ein sterisches Hindernis für die Blutplättchen bedeuten kann, so daß kein Oberflächenkontakt mit dem Gefäßendothel oder gegeneinander erfolgen kann (15). Übereinstimmend berichten zahlreiche Autoren über den antithrombotischen Effekt (22, 43, 53, 57), die Adhäsion und Aggregation mindernde Wirkung auf Thrombozyten (2, 4, 14, 27, 29) und den positiven Einfluß auf die Mikrozirkulation (1, 47) nach Infusionen mit Dextranlösungen.

Wenig ergiebig sind Literaturnachweise hinsichtlich der Wirkung auf Thrombozyten nach Volumenersatzmitteln auf der Gelatinebasis.

ISSELHARD (38) spricht von einer geringen Wirkung auf die Desaggregation von Erythrozyten-Zusammenballungen,

aber er konnte in vivo keinen direkten Effekt nach Infusionen von Gelatine-Plasmaexpandern auf die Blutplättchen beobachten. Zu einem ähnlichen Ergebnis, nämlich, daß nach Haemaccelinfusionen keine Thrombozytenreaktionen festzustellen sind, beschreiben HEENE, ZEKORN, LASCH (34 et al., 47). Nach Untersuchungen von EICHLER und STEPHAN (25) dürften auch bei der Verwendung von Plasmaexpandern auf der Gelatinebasis keine schweren Hämostasestörungen auftreten.

Unterschiedliche Meinungen gibt es hinsichtlich der Wirkung von Fetten auf das Verhalten von Thrombozyten.

MAHADEVAN et al. (48) konnten durch in vivo Versuche nachweisen, daß Behensäure, Arachinsäure, Stearinsäure und Ölsäure zu einer raschen Thrombozytenaggregation führen, während Palmitinsäure und Myristinsäure weniger effektiv waren. Kurzkettige Fettsäuren wie Linol- und Linolensäure zeigten keine Wirkung. Gesättigte Fettsäuren sollen eine viel stärkere Aggregation zur Folge haben, als die ungesättigten (35).

Nach HÖRDER und MANRIQUE (36) halten sich nach parenteraler Fettzufuhr Gerinnungsveränderungen in der Regel in so engen Grenzen, daß nur bei langdauernden Gaben mit Komplikationen für die Patienten zu rechnen ist.

An Hand zahlreicher Erfahrungsberichte (insgesamt über mehr als 12 000 Infusionen von Fetteemulsionen) konnten GÄRTNER, SOBALLA, KÖSTER und BERG zeigen, daß bei Beachtung der Kontraindikationen (Störungen des Stoffwechsels, Schwangerschaft und schwere Lebererkrankungen) keine schweren Nebenreaktionen zu befürchten sind (28).

Als Komplikationen leichter Art in Form von Sofortreaktionen sind Übelkeit, Brechreiz, Erbrechen, Kopfschmerz, Schüttelfrost und Fieber bekannt. Gefürchtet jedoch sind die Spätreaktionen - das sogenannte Overloading Syndrom - mit pectanginösen Beschwerden, Heiserkeit, Hepatomegalie, Ikterus und Fieber und insbesondere können Thrombozytopenien und Defekte in der Gerinnung auftreten.

Untersuchungen, inwieweit Infusionen von Aminosäuren Einfluß auf thrombozytäre Änderungen, speziell auf die Blutplättchenaggregation und -adhäsion haben, konnten in der Literatur nicht gefunden werden.

Aus den hier zitierten Literaturangaben geht eindeutig hervor, daß einerseits die Meinungen über die Wirkung auf die Plättchenaggregation von Volumenersatzmitteln nicht einheitlich, andererseits Infusionslösungen wie Aminosäuren und Fettsäuren wenig untersucht worden sind.

Diese Tatsache veranlaßte uns zu klären, welchen Einfluß die bei Schwerstkranken am meisten angewandten Infusionslösungen auf die Thrombozytenaggregation ausüben.

Zur Klärung dieser Probleme wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit folgende Frage untersucht:

Welchen Einfluß haben: dextran-, gelatine-, aminosäure- und fetthaltige Infusionen in therapeutischen Dosen verabreicht auf die durch ADP-induzierte Thrombozytenaggregation?

B. II. Untersuchungspersonen

Die Untersuchungen wurden ausschließlich an männlichen Personen durchgeführt. Anamnestisch waren bei ihnen niemals ernsthafte Erkrankungen aufgetreten, zur Zeit der Untersuchungen waren sie gesund.

Es wurden insgesamt 10 männliche, freiwillige Studenten für die Versuche ausgewählt. Angaben über Alter, Größe und Gewicht zeigt Abb. 3.

A l t e r	22 - 26 Jahre
G e w i c h t	70 - 80 kg
G r ö s s e	175 - 185 cm

Abb. 3.

Bei der Auswahl der Versuchspersonen wurden etwa gleiche Größe, Gewicht und Alter als Bedingung gestellt. Es ist daher nicht notwendig, die Charaktere der Einzelpersonen im Detail aufzuführen, da durch die Vorauswahl die Minimum- und Maximumwerte nur unwesentlich von einander abweichen.

B. III. Untersuchungsmaterial

Bei der Behandlung schwerstkranker und polytraumatisierter Patienten werden im Rahmen der Infusionstherapie Lösungen wie Volumenersatzmittel, Elektrolyt-, Aminosäure-, fett- und kohlehydrathaltige Lösungen verabreicht.

Im Verlauf der vorliegenden Arbeit wurden folgende Infusionen innerhalb einer halben Stunde intravenös gegeben:

R h e o m a c r o d e x 10 %*

Rheomacrodex 10 % ist die 10%ige wässrige Lösung eines niedermolekularen Dextrans (Polyglukose), mittleres Molekulargewicht 40 000 mit 0,9 % Natriumchlorid.

R h e o m a c r o d e x 5 %*

Rheomacrodex 5 % besteht aus 125 ml Rheomacrodex 10 % (s.O.) und 125 ml physiologischer Kochsalzlösung.

H a e m a c c e l **

Haemacel ist ein Polymerisat von mittlerem Molekulargewicht von ca. 35 000, das durch thermischen Abbau von Gelatine auf ein Molekulargewicht von ca. 12 000 - 15 000 und nachträgliche Vernetzung über Harnstoffbrücken gewonnen wird. 100 ml Haemacel enthalten Polymerisate aus abgebauter Gelatine 3,5, NaCl 0,85, KCl 0,038, CaCl₂ 0,07.

* Knoll AG, Chemische Fabriken, Ludwigshafen/Rhein

** Behringwerke AG, Marburg/Lahn

A m i n o f u s i n L forte ***

In 1 000 ml einer wässrigen Lösung von Aminofusin L forte sind folgende Aminosäuren enthalten: L-Isoleuzin 2,8 g, L-Leuzin 4,8 g, L-Lysin 4,0 g, L-Methionin 4,8 g, L-Phenylalanin 4,4 g, L-Threonin 2,0 g, L-Thryptophan 1,0 g, L-Valin 3,2 g, L-Argenin 13,0 g, L-Histidin 3,0 g, L-Alanin 26,0 g, Glyzin 25,0 g und L-Prolin 6,0 g. Weiterhin sind enthalten an Kohlenhydraten 50,0 g Sorbit, 50,0 g Xylit und an Vitaminen 400 mg L-Askorbinsäure, 500 mg Isosit, 60 mg Nikotinsäureamid, 40 mg Pyridoxinhydrochlorid, 2,5 mg Riboflavin-5-phosphors. Na und 200 mg Rutin. An Elektrolyten sind enthalten: Na 35 mval, K 25 mval, Mg 5 mval, CL 56 mval.

I n t r a l i p i d **** 10 %

Intralipid 10 % ist eine Sojabohnenphosphatidemulsion, die aus 10 mg Oleum Sojae fractionat., 1,2 g Lecithinum e vitello ovi, Glycerinum 2,5 g besteht.

L i p o f u n d i n ***** S 10 %

Lipofundin S 10 % ist eine Oel-in-Wasser-Emulsion. In 1 000 ml sind enthalten: Sojaöl fract. 100,0 g, Sojaphosphatid fract. 7,5 g, Xylit 50,0 g und Aqua pro injekt. ad 1 000 ml.

*** J. Pfrimmer & Co., Erlangen
**** B. Braun Melsungen, Melsungen
***** Vitrum/ Stockholm, Schweden

B. III. Versuchsanordnung

Die Versuchspersonen hatten sowohl vor dem Versuch als auch während der Dauer desselben eine sechsstündige Nahrungskarenz eingehalten.

Die Versuchsdauer betrug jeweils eine Stunde und wurde bei Zimmertemperatur (20 - 22 Grad C) durchgeführt. Den insgesamt 10 männlichen Versuchspersonen (Abb. 3) wurden nacheinander an jeweils sechs Versuchstagen in vierwöchigem Abstand folgende Lösungen und Mengen (Abb. 4) innerhalb einer halben Stunde infundiert.

Infusionslösung	Infusionsdauer	Infusionsmenge
Rheomacrodex 10 %	30 min	250 ml
Rheomacrodex 5 %	30 min	250 ml
Haemaccel	30 min	250 ml
Aminofusin L forte	30 min	250 ml
Intralipid	30 min	20 ml
Lipofundin S 10 %	30 min	30 ml

Abb. 4.

Bei Intralipid 10 % und Lipofundin S mußten - wie Vorversuche gezeigt hatten - geringere Mengen als bei den Plasmaexpandern genommen werden, da sich nach den Infusionen eine zu starke Trübung des Plasmas gezeigt hatte.

Blutentnahmen erfolgten dreimal zu drei verschiedenen Zeiten:

1. unmittelbar vor Infusion der Testlösung
2. fünf Minuten nach Infusionsende
3. dreißig Minuten nach Infusionsende

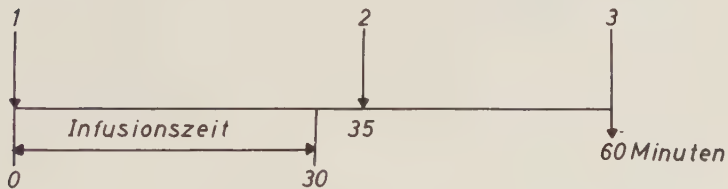


Abb. 5.

Die jeweils entnommenen 27 ml Blut wurden mit 3 ml Natrium citricum (3,8 %) vermischt und anschließend bei 1 250 Umdrehungen/Minute zehn Minuten lang zentrifugiert. Das so erhaltene thrombozytenreiche Plasma wurde in 1 ml Portionen mit Plastikpipetten in spezielle Plastikbehälter gebracht. Bis zur weiteren Verarbeitung wurde das Plasma im Wärmebad konstant bei 37 ° C aufbewahrt.

Die entnommenen Blutproben wurden innerhalb einer halben Stunde nach Venenpunktion verwertet.

B. V. Untersuchungsmethode

a) Die aggregationsauslösende Substanz

In den vorliegenden Versuchen wurde als aggregationsauslösende Substanz das Adenosin-5'-diphosphat* benutzt.

Obwohl die Fähigkeit des Adenosindiphosphats (ADP), Thrombozytenaggregationen zu bewirken, seit nunmehr zwanzig Jahren bekannt ist, so gibt es bis heute doch nur Theorien über die Entstehung dieser Reaktionen. Schwierigkeiten ergeben sich besonders deshalb, weil es unmöglich erscheint, das ATP aus den Thrombozyten herauszulösen, ohne deren Struktur und Funktion grundlegend zu ändern.

Während BRAMBEL (8) die ADP-induzierte Thrombozytenaggregation nur bei Anwesenheit von zweiwertigen Metallionen der Alkalireihe für möglich hält, ist nach BORN (7) neben ADP und Calcium ein Plasmaprotein obligat, um zwischen benachbarten Plättchen Brücken bilden zu können.

Nach BULL und ZUCKER (13) beruht die Aggregation von Plättchen durch ADP auf Quellung und Formveränderungen der Thrombozyten, während HAMPTON und MITCHELL (33) die Wirkung von ADP in der Abnahme der Beweglichkeit der Thrombozyten sehen. Andere Beobachtungen besagen, daß in vitro Zusätze von ADP in mikromolarer Konzentration zu Thrombozytensuspensionen eine autokatalytische ADP-Freisetzung aus Plättchen zur Folge haben und zu einer Aggregation führen (53).

* C.F. Boehringer & Söhne, Mannheim

Die Zugabe von ADP zu einer Plättchensuspension verhindert den Abbau von ATP zu ADP, eine Reaktion, die SALZMAN (54) für die Erhaltung der Plättchenform und die "Nichtklebrigkeit" verantwortlich macht. Die gleichzeitige Hemmung einer Calcium und Magnesium abhängigen Membran-ATPase durch ADP ändert die Plättchenform und ermöglicht so eine Zusammenlagerung benachbarter Thrombozyten. Eine stufenweise Dephosphorylierung geschieht anschließend im Plasma, darauf folgt der Einschluß des Adenosins in das Plättchen, in dem dann wiederum das Adenosinnukleotid resynthetisiert wird.

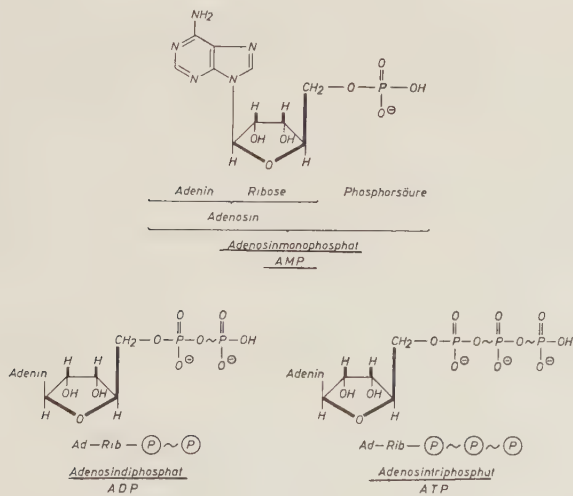


Abb. 6.

Phosphorylierungsstufen von Adenosin zum Adenosintriphosphat (40).

Die Blutplättchen enthalten beträchtliche Mengen eines kontraktilen - als Thrombosthenin bezeichneten - Proteins. Es soll ebenfalls Bestandteil der äußeren Plasmamembran sein. Die Hemmung dieser membranständigen Thrombosthenin-ATPase durch ADP und die dadurch resultierenden Strukturänderungen werden von LÜSCHER und BETTEX-GALLAND als möglicher Mechanismus der ADP-vermittelten Plättchenaggregation vorgeschlagen (46).

b) Zählung der Thrombozyten

Verwendet wurde die direkte Zählmethode nach GRABENER (30), bei der die Blutprobe mit einer 3%igen Cocainlösung gemischt wird. Das Cocain bewirkt die Auflösung der Erythrozyten und Leukozyten, so daß die Thrombozyten als schillernde Punkte in der Zählkammer übrigblieben.

Zuerst wurden die Thrombozytenzahlen zu den einzelnen Blutproben, die vor und nach den verschiedenen Infusionen abgenommen wurden (1, 2 und 3, siehe Abb. 5 und 7), gezählt.

Danach wurde ADP den einzelnen Blutproben zugesetzt. Nach ADP-Gabe wurde die Wirkung auf die Plättchen zu folgenden Zeitpunkten gezählt (Abb. 7):

- a) Thrombozytenzahl zur Aggregationszeit
- b) Thrombozytenzahl nach einer Minute
- c) Thrombozytenzahl nach fünf Minuten.

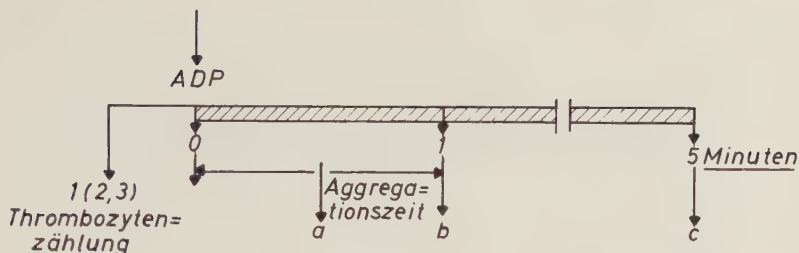


Abb. 7.

c) Bestimmung der Thrombozytenaggregation

Die Thrombozytenaggregation und die Aggregationszeit wurde mit Hilfe des von COOK und SYMONS (18) entwickelten "Platelet Aggregation Meter"* gemessen. Das Gerät zeigt die Änderung der optischen Dichte an, nachdem ADP dem thrombozytenreichen Plasma zugeführt ist. Ein rostfreier Stahlrührer, dessen Geschwindigkeit bei den Versuchen gleichbleibend 70 U/Minute betrug, sorgt für eine gleichmäßige Verteilung des ADPs im Plasma. Die Gefahr, daß durch den Rührer frischgebildete Aggregate zerstört werden, besteht bei der geringen Geschwindigkeit nicht. Als Maß für die Thrombozytenaggregat-Bildung wurde bei der vorliegenden Arbeit die Zahl der nichtaggregierten Blutplättchen gewertet. Es wurden dabei stets nur diejenigen Thrombozyten gezählt, die ohne Berührung frei im Plasma vorzufinden waren.

* EVANS ELECTROSELENIUM LIMITED, Halstead, Essex, England

B. VI. Diskussion der Methode

NIEMEYER et al. (51) diskutieren die Möglichkeit vom Auftreten von Spontanaggregaten in Citratplasma. Diese Beobachtungen können bei unseren Versuchen nicht bestätigt werden. Weder unter dem Mikroskop konnten Spontanaggregate nachgewiesen werden, noch war eine Änderung der Null-Linie - d.h. Abnahme der optischen Dichte - mit der Rührmethode festzustellen.

Wenn auch BROSSMER und PATSCHEKE (12) für die durch verschiedene Substanzen hervorruufende Thrombozytenaggregation verschiedene Temperaturen für entscheidend hält, so scheint doch mit NIEMEYER, REUTER und GROSS (51) und GROSS und SCHNEIDER (31) die optimale Temperatur zur ADP-induzierten Thrombozytenaggregation 37°C zu betragen. Übereinstimmend stellten sie fest, daß die Temperatur von 37°C den Stoffwechsel der Thrombozyten schützt, und daß die Exposition gegenüber Kälte bei den Untersuchungen von Blutplättchen unbedingt vermieden werden muß (58).

Bei den vorliegenden Untersuchungsreihen wurde das Plasma grundsätzlich thermostatisch konstant auf 37°C gehalten.

Die Plättchen haften an "differenten" Oberflächen (50), z.B. geschädigtem Endothel, geschädigten Zellen, an Kollagenfasern und an Glas innerhalb von ein bis zwei Sekunden durch eine Veränderung der Thrombozytenoberfläche (16). Nachweislich tritt aber keine Adhäsion auf an silikonisierten Gläsern oder Plastikgefäßen. Um eine Verfälschung der Ergebnisse dieser Versuchsreihen durch Adhäsion zu vermeiden, wurden während des gesamten Versuchsablaufs nur Plastikbehälter, -spritzen, -pipetten und -reagenzgläser verwandt

B. VII. Statistische Auswertung

Bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse der einzelnen Versuchsgruppen wurde der t-Test für verbundene Stichproben angewandt. Hierbei wird festgestellt, ob die Differenzen zwischen zwei Mittelwerten mehr als zufällig von Null verschieden sind.

Anschließend wurden die einzelnen Versuchsgruppen untereinander verglichen. Diese Ergebnisse wurden durch einfache Varianzanalyse mit gleichem Stichprobenumfang und anschließendem Test von Scheffe ermittelt.

Durch die Varianzanalyse wird geprüft, ob die Unterschiede (Varianzen) zwischen den Mittelwerten so groß sind, wie sie der Varianz der Einzelwerte innerhalb der Gruppen entspricht. Sind sie größer, müssen sachliche Unterschiede zwischen den Reihen angenommen werden. Wenn solche Unterschiede festgestellt werden, wird durch den Test von Scheffe ermittelt, zwischen welchen Gruppen diese Unterschiede bestehen (17,41).

Die Aufschlüsselung darüber, welche Prüfungen mit dem t-Test und welche mit der Varianzanalyse durchgeführt wurden, befinden sich auf Seite 26 und Seite 35.

C. Ergebnisse

C. I. Typischer Kurvenverlauf bei ADP-induzierter Thrombozytenaggregation

Zunächst sei am Beispiel eines Einzelversuches der typische Verlauf einer Kurve eines thrombozytenreichen Plasmas nach ADP-Zusatz demonstriert.

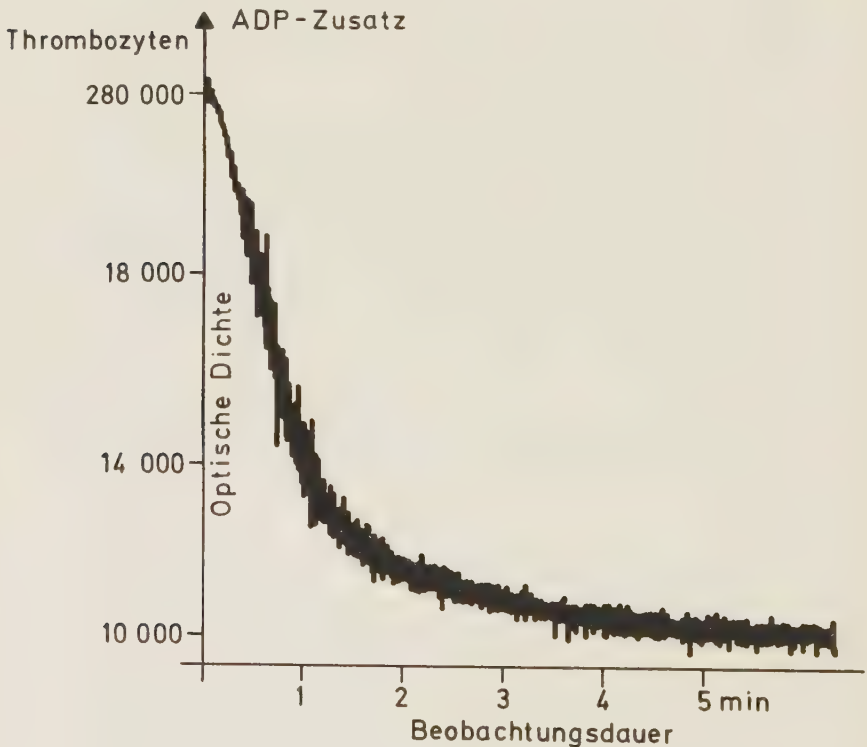


Abb. 8.

Typischer Verlauf einer durch ADP-induzierten Thrombozytenaggregation.

War das thrombozytenreiche Plasma durch die einzelnen Thrombozyten vor der Messung leicht getrübt, so läßt sich makroskopisch nach Zufügen von ADP zur Aggregationszeit bereits eine deutliche Aufhellung und eine schneeflockenartige Thrombozytenzusammenballung erkennen.

Der Kurvenverlauf (Abb. 8) zeigt in seinem Anfang einen sehr steilen Abfall, d.h. eine Transmissionszunahme. Sie kommt dadurch zustande, daß die Zahl der freien Thrombozyten schnell abnimmt, und das Plasma lichtdurchlässiger wird. Die sich gleichzeitig bildenden Aggregate, die durch den Rührer durch den Strahlengang bewegt werden, bewirken den zackigen Verlauf der Kurve. Der weitere Verlauf der Kurve zeigt nur noch eine geringe Aggregatbildung, deren Tiefpunkt (d.h. maximale Aggregation) durchschnittlich nach fünf Minuten erreicht ist. Anschließend steigt die Kurve wieder sehr langsam an, was als Zeichen allmählicher Desaggregation angesehen werden muß.

C. II. Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse der einzelnen Versuchsgruppen

Die nachfolgenden Tabellen 1 - 6 zeigen die Prüfung der Ergebnisse mit dem t-Test für verbundene Stichproben innerhalb der einzelnen Versuchsgruppen. Hierbei wird festgestellt, ob die Differenzen zwischen zwei Mittelwerten mehr als zufällig von Null verschieden sind. Es wurden dabei alle Werte untereinander durch Bildung der Differenzen verglichen.

Die erste Spalte der Tabellen zeigt an, zwischen welchen Werten die Differenzen gebildet werden, die zweite ($\bar{d}$) den Mittelwert der Differenzen, die dritte (sd) die Standardabweichung, die vierte ($s\bar{d}$) die Standardabweichung des Mittelwertes und die letzte Spalte gibt das Testergebnis an. Hier bedeutet: ++ die Irrtumswahrscheinlichkeit ist geringer als 1 %; + die Irrtumswahrscheinlichkeit beträgt zwischen 1 % und 5 %; - die Irrtumswahrscheinlichkeit ist über 5 %.

Durch Bildung von Differenzen wurden verglichen:

- I. Die Thrombozytenzahlen 1, 2 und 3 (Plättchenzahl der drei Blutentnahmen ohne ADP-Zusatz) mit den ausgezählten, nichtaggregierten Thrombozyten zu den Zeitpunkten a (Aggregationszeit), b (nach einer Minute) und c (nach fünf Minuten). Der so errechnete Wert $\bar{d}$ gibt dann die Zahl der Thrombozyten an, die tatsächlich an der Aggregatbildung teilgenommen haben.
- II. Die Thrombozytenzahlen 1, 2 und 3 untereinander. Hier gibt $\bar{d}$ die Differenzen der Thrombozyten zwischen den drei Blutentnahmen ohne ADP-Zusatz an.
- III. Die nichtaggregierten Thrombozytenzahlen zu den

Zeitpunkten a, b und c sowohl untereinander als auch zwischen den drei Blutentnahmen 1, 2 und 3. Das Ergebnis $\bar{d}$ gibt die zahlenmäßigen Unterschiede nichtaggregierter Thrombozyten nach ADP-Zusatz an.

- IV. Die Aggregationszeiten t_1 , t_2 und t_3 der Blutentnahmen 1, 2 und 3. Das Ergebnis $\bar{d}$ zeigt die Differenzen (in Sekunden) zwischen den Aggregationszeiten an, was eine Verlängerung oder Verkürzung der Aggregationszeit bedeutet.

Zusammenfassung der aus den Tabellen 1 - 6 hervorgehenden Ergebnisse:

- zu I: Wie bereits bei der Beschreibung der Kurve (Abb. 8) erwähnt, so läßt sich auch aus den Zahlenwerten der Tabellen erkennen, daß sich die überwiegende Menge der Thrombozyten schon zur Aggregationszeit zusammengeballt hat. Nach der Aggregationszeit ist dann eine geringfügige Abnahme der freien Blutplättchen nach einer Minute, und weiter nach fünf Minuten festzustellen, was in den Tabellen an der Zahl der an der Aggregation tatsächlich beteiligten Thrombozyten ausgedrückt ist.
- zu II: Zwischen den Thrombozytenzahlen der Blutentnahmen 1, 2 und 3 ohne ADP-Zusatz besteht ein ganz geringer Abfall, der jedoch nicht signifikant ist. Es liegt die Vermutung nahe, daß es sich bei diesem Abfall um einen Verdünnungseffekt handelt, der durch die Infusionslösungen bedingt ist.
- zu III: Der Vergleich der nichtaggregierten Thrombozyten untereinander der Blutentnahmen 1, 2 und 3 zu den Zeitpunkten a, b und c zeigt keine Unterschiede.

Dieses Verhalten der Blutplättchen legt die Vermutung nahe, daß die zu den Versuchen bevorzugten Infusionslösungen keinen Einfluß auf die durch ADP-induzierte Thrombozytenaggregation ausüben.

zu IV: Die oben genannte Vermutung (siehe III) wird noch dadurch erhärtet, daß auch ein Vergleich der Aggregationszeiten der Blutentnahmen 1, 2 und 3 keinen statistisch signifikanten Unterschied aufweisen. Es besteht also innerhalb der einzelnen Versuchsgruppen weder eine Verkürzung noch eine Verlängerung der Aggregationszeiten.

In den Tabellen 1 - 6 bedeutet:

- $\bar{d}$ = Mittelwert der Differenz
- sd = Standardabweichung der Differenz
- $s\bar{d}$ = Standardabweichung des Mittelwertes der Differenz
- 1 = erste Blutentnahme, Thrombozytenzahl (100 000)
- 2 = zweite Blutentnahme, Thrombozytenzahl (100 000)
- 3 = dritte Blutentnahme, Thrombozytenzahl (100 000)
- 4_1 = Aggregationszeit (sec) zu 1
- 4_2 = Aggregationszeit (sec) zu 2
- 4_3 = Aggregationszeit (sec) zu 3
- a = Thrombozytenzahl (100 000) zur Aggregationszeit
- b = Thrombozytenzahl (100 000) nach einer Minute
- c = Thrombozytenzahl (100 000) nach fünf Minuten
- ++ = Irrtumswahrscheinlichkeit unter 1 %; signifikanter Unterschied
- + = Irrtumswahrscheinlichkeit zwischen 1 % und 5 %; auffälliger Unterschied
- = Irrtumswahrscheinlichkeit mehr als 5 %; kein Unterschied

Gruppe 1, R h e o m a c r o d e x 10 %, n = 10

Prüfung der Ergebnisse mit dem t-Test für verbundene Stichproben

Vergleich der Zeitpunkte 1, 2, 3 und 4.

Diffe- renz	$\bar{d}$	sd	s $\bar{d}$	Test- ergeb- nis	Diffe- renz	$\bar{d}$	sd	s $\bar{d}$	Test- ergeb- nis
1/1a	295,5	68,6	21,7	++	1/2	31,0	44,1	13,9	-
1/1b	310,0	76,9	24,3	++	1/3	41,7	40,7	12,9	+
1/1c	312,4	75,1	23,7	++	2/3	10,7	37,8	12,0	-
1a/1b	14,5	15,0	4,8	+	1a/2a	10,7	13,4	42,5	+
1a/1c	16,9	15,0	4,8	++	1a/3a	5,4	18,5	5,8	-
1b/1c	2,4	4,2	1,3	-	1b/2b	-1,8	7,6	2,4	-
2/2a	275,2	67,5	21,4	++	1b/3b	-1,8	7,0	2,2	-
2/2b	277,2	67,7	21,4	++	1c/2c	1,6	9,4	3,0	-
2/2c	283,0	69,0	21,8	++	1c/3c	1,1	4,7	1,5	-
2a/2b	2,0	5,3	1,7	-	2a/3a	-5,3	7,2	2,3	-
2a/2c	7,8	9,0	2,9	+	2b/3b	0	7,5	2,4	-
2b/2c	5,8	7,8	2,5	+	2c/3c	5,0	41,7	13,2	-
3/3a	259,2	62,5	19,8	++	4 ₁ /4 ₂	-0,6	5,5	1,7	-
3/3b	266,5	60,7	19,2	++	4 ₁ /4 ₃	3,5	6,3	2,0	-
3/3c	271,8	64,3	20,3	++	4 ₂ /4 ₃	4,1	7,0	2,2	-
3a/3b	0,8	0,6	0,2	++	Tab. 1				
3a/3c	1,2	0,4	0,1	++					
3b/3c	5,3	5,9	1,9	+					

Gruppe 2, Rheomacrodex 5 %, n = 10

Prüfung der Ergebnisse mit dem t-Test für verbundene Stichproben
Vergleich der Zeitpunkte 1, 2, 3 und 4

Differenz	$\bar{d}$	sd	s $\bar{d}$	Test- ergebnis	Differenz	$\bar{d}$	sd	s $\bar{d}$	Test- ergebnis
1/1a	298,6	82,2	26,0	++	1/2	24,1	66,8	21,1	-
1/1b	304,8	79,2	25,0	++	1/3	52,9	70,9	22,4	+
1/1c	313,1	83,0	26,3	++	2/3	28,8	41,5	13,1	-
1a/1b	6,2	8,6	2,3	+	1a/2a	2,4	6,9	2,2	-
1a/1c	14,5	9,4	3,0	++	1a/3a	2,0	13,4	4,2	-
1b/1c	8,3	10,7	3,4	+	1b/2b	1,6	5,4	1,7	-
2/2a	276,9	74,0	23,4	++	1b/3b	3,6	7,1	2,2	-
2/2b	282,3	76,4	24,1	++	1c/2c	-1,3	7,3	2,3	-
2/2c	287,7	75,0	23,7	++	1c/3c	-1,6	6,5	2,0	-
2a/2b	5,4	8,3	2,6	-	2a/3a	-0,4	10,3	3,3	-
2a/2c	10,8	3,8	1,2	++	2b/3b	2,1	8,2	2,6	-
2b/2c	5,4	9,7	3,1	-	2c/3c	-3,0	40,6	12,8	-
3/3a	247,7	59,2	18,7	++	4 ₁ /4 ₂	-1,0	6,2	1,9	-
3/3b	255,6	58,4	18,5	++	4 ₁ /4 ₃	3,1	5,7	1,8	-
3/3c	258,6	57,0	18,0	++	4 ₂ /4 ₃	3,2	6,4	2,0	-
3a/3b	0,5	0,8	0,3	-	Tab. 2				
3a/3c	1,0	0,8	0,3	++					
3b/3c	3,0	6,2	2,0	-					

Gruppe 3, H a e m a c c e l , n = 10

Prüfung der Ergebnisse mit dem t-Test für verbundene Stichproben
Vergleich der Zeitpunkte 1, 2, 3 und 4

Diffe- renz	$\bar{d}$	sd	s $\bar{d}$	Test- ergeb- nis	Diffe- renz	$\bar{d}$	sd	s $\bar{d}$	Test- ergeb- nis
1/1a	320,5	22,2	7,0	++	1/2	35,0	53,1	16,8	-
1/1b	330,3	26,5	8,4	++	1/3	29,4	71,2	22,5	-
1/1c	337,9	25,9	8,2	++	2/3	-5,6	64,7	20,5	-
1a/1b	9,8	8,4	2,7	++	1a/2a	1,7	12,0	3,8	-
1a/1c	17,4	9,1	2,9	++	1a/3a	-3,9	10,1	3,2	-
1b/1c	7,6	5,5	1,7	++	1b/2b	-0,4	10,2	3,2	-
2/2a	287,2	46,4	14,7	++	1b/3b	-0,2	7,6	2,4	-
2/2b	294,9	43,4	13,7	++	1c/2c	1,1	10,4	3,3	-
2/2c	304,0	42,9	13,6	++	1c/3c	0,2	7,7	2,4	-
2a/2b	7,7	8,9	2,8	+	2a/3a	-5,6	9,3	3,0	-
2a/2c	16,8	8,7	2,7	++	2b/3b	0,2	7,0	2,2	-
2b/2c	9,1	5,8	1,8	++	2c/3c	11,0	43,1	13,6	-
3/3a	287,2	69,1	21,8	++	4 ₁ /4 ₂	-0,7	8,2	2,6	-
3/3b	300,7	69,5	22,0	++	4 ₁ /4 ₃	3,0	8,8	2,8	-
3/3c	308,7	72,0	22,8	++	4 ₂ /4 ₃	3,7	8,8	2,8	-
3a/3b	1,4	1,0	0,3	++					
3a/3c	2,0	0,8	0,3	++					
3b/3c	8,0	5,8	1,8	++					

Tab. 3

Gruppe 4, A m i n o f u s i n L forte, n = 10

Prüfung der Ergebnisse mit dem t-Test für verbundene Stichproben
Vergleich der Zeitpunkte 1, 2, 3 und 4

Diffe- renz	$\bar{d}$	sd	s $\bar{d}$	Test- ergeb- nis	Diffe- renz	$\bar{d}$	sd	s $\bar{d}$	Test- ergeb- nis
1/1a	351,4	61,1	19,3	++	1/2	65,2	71,9	22,7	+
1/1b	365,8	60,6	19,2	++	1/3	78,5	86,9	27,5	+
1/1c	369,0	66,6	21,0	++	2/3	13,3	67,7	21,4	-
1a/1b	14,4	15,3	4,8	+	1a/2a	7,6	19,4	6,1	-
1a/1c	17,6	14,2	4,5	++	1a/3a	4,6	10,5	3,3	-
1b/1c	3,2	11,0	3,5	-	1b/2b	-1,8	12,1	3,8	-
2/2a	293,8	83,8	26,5	++	1b/3b	-1,8	12,1	3,8	-
2/2b	298,8	80,5	25,5	++	1c/2c	-0,5	11,6	3,7	-
2/2c	303,3	84,2	26,6	++	1c/3c	3,7	11,0	3,5	-
2a/2b	5,0	13,1	4,1	-	2a/3a	-3,0	13,1	4,2	-
2a/2c	9,5	15,1	4,8	-	2b/3b	0	0	0	-
2b/2c	4,5	13,9	4,4	-	2c/3c	2,0	46,1	14,6	-
3/3a	277,5	53,2	16,8	++	4 ₁ /4 ₂	8,8	10,1	3,2	+
3/3b	285,5	51,4	16,3	++	4 ₁ /4 ₃	10,6	12,8	4,1	+
3/3c	294,2	57,6	18,2	++	4 ₂ /4 ₃	1,8	7,1	2,3	-
3a/3b	0,8	1,1	0,4	-					
3a/3c	1,7	0,8	0,3	++					
3b/3c	8,7	11,3	3,6	+					

Tab. 4

Gruppe 5, I n t r a l i p i d , n = 10

Prüfung der Ergebnisse mit dem t-Test für verbundene Stichproben
Vergleich der Zeitpunkte 1, 2, 3 und 4

Diffe- renz	$\bar{d}$	sd	s $\bar{d}$	Test- ergeb- nis	Diffe- renz	$\bar{d}$	sd	s $\bar{d}$	Test- ergeb- nis
1/1a	284,6	75,9	24,0	++	1/2	30,0	30,0	11,3	+
1/1b	299,5	79,2	25,1	++	1/3	61,0	67,6	21,4	+
1/1c	302,7	81,6	25,8	++	2/3	31,0	48,0	15,2	-
1a/1b	14,9	14,8	4,7	+	1a/2a	6,6	9,4	3,0	-
1a/1c	18,1	10,7	3,4	++	1a/3a	3,4	14,6	4,6	-
1b/1c	3,2	11,5	3,6	-	1b/2b	-2,4	4,6	1,5	-
2/2a	261,2	52,1	16,5	++	1b/3b	-0,2	5,4	1,7	-
2/2b	267,1	60,3	19,1	++	1c/2c	2,2	8,9	2,8	-
2/2c	274,9	57,4	18,1	++	1c/3c	1,5	9,4	3,0	-
2a/2b	5,9	12,0	3,8	-	2a/3a	-3,2	13,9	4,4	-
2a/2c	13,7	7,2	2,3	++	2b/3b	2,2	5,4	1,7	-
2b/2c	7,8	6,3	2,0	++	2c/3c	3,0	23,1	7,3	-
3/3a	227,0	49,9	15,8	++	4 ₁ /4 ₂	2,4	6,0	1,9	-
3/3b	238,3	50,1	15,9	++	4 ₁ /4 ₃	6,6	10,4	3,3	-
3/3c	243,2	54,2	17,3	++	4 ₂ /4 ₃	4,2	5,8	1,8	+
3a/3b	1,3	0,9	0,3	++					
3a/3c	1,8	0,6	0,2	++					
3b/3c	4,9	7,8	2,5	-					

Tab. 5

Gruppe 6, L i p o f u n d i n S 10 %, n = 10

Prüfung der Ergebnisse mit dem t-Test für verbundene Stichproben

Vergleich der Zeitpunkte 1, 2, 3 und 4

Diffe- renz	$\bar{d}$	sd	$s\bar{d}$	Test- ergeb- nis	Diffe- renz	$\bar{d}$	sd	$s\bar{d}$	Test- ergeb- nis
1/1a	296,5	94,2	29,8	++	1/2	19,1	59,2	18,7	-
1/1b	306,3	106,0	33,5	++	1/3	9,0	85,3	27,0	-
1/1c	315,4	102,1	32,3	++	2/3	-10,1	68,3	21,6	-
1a/1b	9,8	14,5	4,6	-	1a/2a	-0,2	10,0	3,1	-
1a/1c	18,9	9,6	3,0	++	1a/3a	3,4	11,4	3,6	-
1b/1c	9,1	9,5	3,0	+	1b/2b	-1,7	11,8	3,7	-
2/2a	277,2	77,5	24,5	++	1b/3b	2,6	8,4	2,7	-
2/2b	285,5	84,1	26,6	++	1c/2c	-2,8	4,5	1,4	-
2/2c	293,5	84,9	26,8	++	1c/3c	0,3	4,9	1,5	-
2a/2b	8,3	16,4	5,2	-	2a/3a	3,6	13,0	4,1	-
2a/2c	16,3	13,3	4,2	++	2b/3b	4,3	7,3	2,3	-
2b/2c	8,0	6,5	2,0	++	2c/3c	1,0	40,4	12,8	-
3/3a	290,9	71,4	22,6	++	4 ₁ /4 ₂	-4,3	12,4	3,9	-
3/3b	299,9	72,7	23,0	++	4 ₁ /4 ₃	-0,3	11,3	3,6	-
3/3c	306,7	73,5	23,2	++	4 ₂ /4 ₃	4,0	4,3	1,3	+
3a/3b	0,8	0,9	0,3	+					
3a/3c	1,5	1,0	0,3	++					
3b/3c	6,8	5,9	1,9	++					

Tab. 6

C. III. Vergleiche der einzelnen Versuchsgruppen untereinander

Die folgenden Tabellen 7 - 21 zeigen den Vergleich der einzelnen Versuchsgruppen untereinander. Die Ergebnisse wurden durch einfache Varianzanalyse mit gleichem Stichprobenumfang ermittelt.

Für alle Ergebnisse ergaben sich dabei keine statistisch nachweisbaren Unterschiede.

Die Frage, inwieweit sich die durch ADP-induzierte Thrombozytenaggregation nach Verabreichung unterschiedlicher Infusionen ändert, kann an Hand dieser Untersuchungen folgendermaßen beantwortet werden:

Bei einer Versuchszahl von je zehn pro Versuchsgruppe treten bei gesunden männlichen 25 - 30-jährigen Personen nach parenteraler Verabreichung verschiedener Infusionslösung in therapeutischen Dosen keine statistisch nachweisbaren Unterschiede in der Änderung der durch ADP-induzierten Thrombozytenaggregation auf. Weiterhin wird aus den Tabellen ersichtlich, daß sich die Aggregationszeiten ebenfalls nicht signifikant ändern, was als zusätzliche Bestätigung des oben Gesagten angesehen werden kann.

Die Thrombozytenzahlen, die vor Infusionsbeginn und vor ADP-Zugabe ausgezählt wurden, unterscheiden sich nur geringfügig. Dies zeigt, daß die Thrombozytenzahlen der Versuchspersonen etwa gleichen Umfang aufweisen, es bestanden keine pathologischen Thrombozytenverminderungen oder Vermehrungen.

In den Tabellen 7 - 21 bedeutet:

erste Spalte	:	Gruppe
zweite Spalte ($\bar{x}$)	:	Mittelwert (Thrombozyten in 100 000, Aggregationszeiten in Sekunden)
dritte Spalte (s)	:	Standardabweichung
vierte Spalte ($s\bar{x}$)	:	Standardabweichung des Mittelwertes
fünfte Spalte	:	Testergebnis

Gruppe = $\bar{x}$ Präparat	s	s $\bar{x}$	Test- ergeb- nis
1 325,0	74,3	23,5	-
2 323,5	85,0	26,9	-
3 348,5	24,6	7,8	-
4 382,5	63,5	20,1	-
5 313,6	80,2	25,4	-
6 324,7	104,9	33,2	-

Tab. 7

Thrombozytenzahlen
der ersten Blutent-
nahme vor Infusions-
beginn und ohne ADP-
Zusatz.

Gruppe = $\bar{x}$ Präparat	s	s $\bar{x}$	Test- ergeb- nis
1 29,5	14,1	4,5	-
2 24,9	7,2	2,3	-
3 28,0	9,3	2,9	-
4 31,1	12,4	3,9	-
5 29,0	10,7	3,2	-
6 22,2	12,4	3,2	-

Tab. 8

Nichtaggregierte
Thrombozyten der
ersten Blutentnahme
zur Aggregationszeit

Gruppe = $\bar{x}$ Präparat	s	s $\bar{x}$	Test- ergeb- nis
1 15,0	4,0	1,3	-
2 18,7	8,0	2,5	-
3 18,2	6,4	2,0	-
4 16,7	7,3	2,3	-
5 14,1	5,9	1,9	-
6 18,4	6,7	2,1	-

Tab. 9

Nichtaggregierte
Thrombozyten der
ersten Blutentnahme
nach einer Minute.

Gruppe = Präparat	$\bar{x}$	s	$s\bar{x}$	Test- ergeb- nis
1	12,6	4,0	1,3	-
2	10,4	7,2	2,2	-
3	10,6	5,0	1,6	-
4	13,5	10,5	3,3	-
5	10,9	7,7	2,4	-
6	9,3	5,2	1,6	-

Tab. 10

Nichtaggregierte Thrombozyten der ersten Blutentnahme nach fünf Minuten.

Gruppe = Präparat	$\bar{x}$	s	$s\bar{x}$	Test- ergeb- nis
1	294,0	66,8	21,1	-
2	299,4	78,4	24,8	-
3	313,5	43,9	13,9	-
4	317,3	81,0	25,6	-
5	283,3	59,6	18,9	-
6	305,6	87,7	27,8	-

Tab. 11

Thrombozytenzahlen der zweiten Blutentnahme fünf Minuten nach Infusionsende ohne ADP-Zusatz.

Gruppe = Präparat	$\bar{x}$	s	$s\bar{x}$	Test- ergeb- nis
1	18,8	4,9	1,6	-
2	22,5	6,6	2,1	-
3	26,3	7,6	2,4	-
4	23,5	11,0	3,5	-
5	22,4	9,7	3,1	-
6	28,4	15,0	4,7	-

Tab. 12

Nichtaggregierte Thrombozyten der zweiten Blutentnahme zur Aggregationszeit.

Gruppe = Präparat	$\bar{x}$	s	$s\bar{x}$	Test- ergeb- nis
1	16,8	6,7	2,1	-
2	17,1	7,9	2,5	-
3	18,6	5,7	1,8	-
4	18,5	9,0	2,8	-
5	16,5	4,7	1,5	-
6	20,1	8,7	2,8	-

Tab. 13

Nichtaggregierte Thrombozyten der zweiten Blutentnahme nach einer Minute.

Gruppe = Präparat	$\bar{x}$	s	$s\bar{x}$	Test- ergeb- nis
1	11,0	9,2	2,9	-
2	11,7	8,3	2,6	-
3	9,5	7,3	2,3	-
4	14,0	9,9	3,1	-
5	8,7	4,7	1,5	-
6	12,1	4,8	1,5	-

Tab. 14

Nichtaggregierte Thrombozyten der zweiten Blutentnahme nach fünf Minuten.

Gruppe = Präparat	$\bar{x}$	s	$s\bar{x}$	Test- ergeb- nis
1	283,3	63,2	20,0	-
2	270,6	57,5	18,2	-
3	319,1	71,8	22,8	-
4	304,0	55,6	17,6	-
5	252,6	52,7	16,7	-
6	315,7	74,5	23,6	-

Tab. 15

Thrombozytenzahlen der dritten Blutentnahme dreißig Minuten nach Infusionsende ohne ADP-Zusatz.

Gruppe = Präparat	$\bar{x}$	s	$s\bar{x}$	Test- ergeb- nis
1	24,1	7,1	2,4	-
2	22,9	9,3	2,9	-
3	31,9	6,4	2,0	-
4	26,5	8,2	2,6	-
5	25,6	8,4	2,6	-
6	24,8	9,4	3,0	-

Tab. 16

Nichtaggregierte
Thrombozyten der
dritten Blutentnahme
zur Aggregationszeit.

Gruppe = Präparat	$\bar{x}$	s	$s\bar{x}$	Test- ergeb- nis
1	16,8	7,8	2,5	-
2	15,0	5,7	1,8	-
3	18,4	5,3	1,7	-
4	18,5	9,0	2,8	-
5	14,3	5,4	2,7	-
6	15,8	5,2	1,7	-

Tab. 17

Nichtaggregierte
Thrombozyten der
dritten Blutentnahme
nach einer Minute.

Gruppe = Präparat	$\bar{x}$	s	$s\bar{x}$	Test- ergeb- nis
1	11,5	7,9	2,5	-
2	12,0	7,6	2,4	-
3	10,4	3,7	1,2	-
4	9,8	4,3	1,4	-
5	9,4	4,8	1,5	-
6	9,0	4,8	1,5	-

Tab. 18

Nichtaggregierte
Thrombozyten der
dritten Blutentnahme
nach fünf Minuten.

Gruppe = Präparat	$\bar{x}$	s	$s\bar{x}$	Test- ergeb- nis
1	35,9	8,5	2,7	-
2	31,0	7,8	2,4	-
3	33,9	9,8	3,1	-
4	43,0	12,4	3,9	-
5	34,7	10,3	3,3	-
6	34,7	6,8	2,2	-

Tab. 19

Aggregationszeiten
der ersten Blutent-
nahme.

Gruppe = Präparat	$\bar{x}$	s	$s\bar{x}$	Test- ergeb- nis
1	36,5	8,9	2,8	-
2	31,1	8,2	2,6	-
3	34,6	9,5	3,0	-
4	34,2	9,2	2,9	-
5	32,3	9,9	3,1	-
6	39,0	12,1	3,8	-

Tab. 20

Aggregationszeiten
der zweiten Blutent-
nahme.

Gruppe = Präparat	$\bar{x}$	s	$s\bar{x}$	Test- ergeb- nis
1	32,4	7,6	2,4	-
2	27,9	10,2	3,2	-
3	30,9	9,6	3,0	-
4	32,4	7,8	2,5	-
5	28,1	9,3	2,9	-
6	35,0	10,6	3,4	-

Tab. 21

Aggregationszeiten
der dritten Blutent-
nahme.

D. DISKUSSION

Die Ergebnisse der eigenen Untersuchungen zeigen, daß die angewandten Volumenersatzmittel - Rheomaccrodex 10 %, Rheomaccrodex 5 % und Haemaccel - auf der Basis von Dextran und Gelatine in therapeutischen Dosen gesunden Versuchspersonen verabreicht, keinen Einfluß auf die Haemostase ausüben.

Ebenso konnte festgestellt werden, daß Nährlösungen - Aminofusin L forte, Intralipid und Lipofundin - nach Verabreichung in therapeutischen Dosen bei gesunden Versuchspersonen keine Störungen der Haemostase erzeugen.

1. Volumenersatzmittel

a) Dextranhaltige Lösungen

Vergleichsarbeiten in der Literatur gehen bei der Anwendung von Volumenersatzmitteln gewöhnlich von anderen Voraussetzungen aus. Unterschiede bestehen im Patientengut - es liegen meist bereits Haemostasestörungen vor - in der Dosierung und durch das Vorhandensein bestimmter Noxen. In einer klinischen Studie beschreibt Sawyer (55) die Anwendung von Dextran Infusionen als Thromboseprophylaxe nach großen chirurgischen Eingriffen. Es wurden 103 Patienten ausgewählt, deren Alter und Allgemeinzustand sowie das Ausmaß der Operation in etwa gleich waren. 51 Patienten wurden täglich beginnend am Operationstag für die Dauer von 5 - 7 Tagen mit 500 ml Dextranlösung infundiert. Die Vergleichsgruppe von 52 Patienten bekam entsprechend 550 ml Kochsalzlösung. In der mit Dextran behandelten Gruppe traten 3 und in der anderen Gruppe 5 Patienten mit throm-

boembolischen Erkrankungen auf.

Bei einer Vergleichsuntersuchung zwischen der Antikoagulantientherapie und der Dextran 60 Therapie konnte Lüders et al (45) als Thromboembolieprophylaxe die Gleichwertigkeit beider Gruppen demonstrieren. Therapiert wurden 2945 Patienten bei unterschiedlichen chirurgischen Eingriffen mit 500 ml Dextran 60 für 11 Tage, anschließend wurden 500 ml Dextran pro Woche infundiert.

Bei Bygdeman und Eliasson (15) wird die Dorierung bei einer prophylaktischen Behandlung im Zusammenhang mit einem gefäßchirurgischem Eingriff mit 500 ml Dextran 40 (10 % Lösung) vor bzw. während der Operation und 500 - 1000 ml langsam während der ersten 3 - 5 Tage angegeben.

Dieselben Autoren berichten ebenfalls über die guten therapeutischen Erfolge bei manifesten Thrombosen und Thrombophlebitiden. Es wurden 0,6 - 1,2 g Dextran 70 / kg Körpergewicht während des ersten Tages und dann 0,3 g / kg Körpergewicht während der folgenden Tage bis zur Beschwerdefreiheit angewandt.

Gleichgute klinische Ergebnisse bei ähnlichem therapeutischen Vorgehen werden von Silver et al. (57, 43, 22) beschrieben.

Die übereinstimmenden Erfahrungen zahlreicher Autoren über den antithrombotischen Effekt (22, 43, 55, 57) über die Adhäsion und Aggregation mindernde Wirkung auf Erythrozyten und Thrombozyten (2, 4, 14, 27, 29) und über den positiven Einfluß auf die Mikrozirkulation (1, 47) nach Infusionen mit Dextranlösungen stehen nicht im Gegensatz zu den eigenen Beobachtungen.

Die eigenen Untersuchungen stützen sich auf Ergebnisse, die nach einmaliger Infusion dextranhaltiger Lösungen an gesun-

den männlichen Versuchspersonen - in therapeutischen Dosen verabreicht - gewonnen werden konnten. Es zeigte sich kein Einfluß auf die Haemostase der Versuchspersonen. Die Ergebnisse der oben beschriebenen Untersuchungen anderer Autoren wurden bei einem Personenkreis unterschiedlicher Altersgruppen gewonnen. Außerdem bestanden Dosierungsunterschiede in der Form, daß höhere Dosen über einen längeren Zeitraum verabreicht wurden. Bei vielen Patienten war vor Therapiebeginn bereits eine Hämostasestörung bekannt.

Im Tierversuch bei experimentell gänzlich anderem Vorgehen konnte Schneider gleiche Ergebnisse erzielen wie in der vorliegenden Arbeit. Nach der Infusion von 2,4 g Dextran 40 über 10 Minuten bei nichtanästhesierten Kaninchen wurde im arteriellen Blut keine signifikante Änderung der Blutplättchenadhäsivität festgestellt.

b) Gelatinehaltige Lösungen

Infusionslösungen auf der Basis von Gelatine haben keinen Einfluß auf das Verhalten von Thrombozyten. Die Hämostase wird außer durch eine mögliche Hämodilution nicht beeinflusst.

Diese Ergebnisse konnten in der eigenen Arbeit durch die durch ADP-induzierte Thrombozytenaggregation nachgewiesen werden und stehen in Einklang mit gleichlautenden Ergebnissen anderer Autoren (25, 34, 38 und 47).

Insbesondere finden sich in einer Arbeit von Fischer (27) Parallelen zur eigenen Arbeit. Es wurden 6 Patienten sechs Tage lang mit täglich 500 ml Haemaccel (Infusionsdauer von 2 Std.) infundiert. Die Blutentnahmen erfolgten vor Beginn der Infusionen, eine Stunde, zwei Stunden und 24 Stunden

nach Infusionsbeginn. Neben anderen Methoden wurden ebenfalls die Aggregation der Thrombozyten in Gegenwart von ADP noch Born bestimmt. Die Aggregationsfähigkeit der Thrombozyten in Gegenwart von geringen Mengen ADP ändert sich dabei nicht nach Infusionen von Gelatinepolymerisaten. Nach Fischer sollte man daher in Situationen, in denen ein Plasmavolumenersatz bei Patienten mit angeborenen oder erworbenen Gerinnungsstörungen akut notwendig ist, den für die Hämostase und Blutgerinnung neutralen Expander auf der Gelatinebasis anwenden.

2. Nährlösungen

a) Aminosäurehaltige Infusionslösungen

Die Indikation für aminosäurehaltige Infusionslösungen besteht in der Prophylaxe sowie in der Therapie von Eiweißmangelzuständen, also bei allen Krankheiten, die mit erhöhtem Eiweißverlust und / oder ungenügender peroraler Eiweißzufuhr verbunden sind.

Untersuchungen über den Einfluß von aminosäurehaltigen Infusionslösungen allein auf das Gerinnungssystem und speziell auf die Thrombozyten konnten in der Literatur nicht gefunden werden. Beschrieben wird in der Literatur stets die kombinierte Anwendung von aminosäurehaltigen Infusionen mit anderen artverschiedenen Infusionslösungen bei Vorliegen schwerster Krankheitszustände mit erheblich reduziertem Allgemeinzustand der Patienten.

Diese Aussagen können mit den Ergebnissen der eigenen Arbeit wegen der erheblich differierenden Voraussetzungen nicht verglichen werden.

Nach Auswertung der eigenen Untersuchungsergebnisse treten bei gesunden jungen Menschen nach Infusionen von the-

rapeutischen Dosen aminosäurehaltiger Lösungen keine Änderungen in der durch ADP-induzierten Thrombozytenaggregation auf.

b) Fettemulsionen

Eine Fettemulsion zur intravenösen Ernährung enthält ein pflanzliches Öl in Wasser und Emulgatoren. Die gebräuchlichen Fettemulsionen, die zur Zeit zur Verfügung stehen sind Intralipid und Lipofundin S. Sie enthalten Sojabohnenöl, als Emulgatoren verwendet man bei Intralipid gereinigte Eidotter-Phosphatide, bei Lipofundin S Sojabohnen-Phosphatide.

Von verschiedenen Autoren wurde insbesondere in der Frühära der Fettinfusionen vor Nebenwirkungen im Bereich des Gerinnungssystems gewarnt.

Gärtner et al. (28) beschreibt nach Durchsicht zahlreicher Erfahrungsberichte über insgesamt 12 000 Infusionen von Fettemulsionen, daß keine schwerwiegenden Nebenwirkungen insbesondere im Bereich der Blutgerinnung festgestellt werden konnten.

Derselbe Autor hat an Hand eigener Untersuchungen bei Infusionen von mehreren hundert Litern Lipofundin S nicht einen Zwischenfall erlebt, der mit dieser Behandlung im Zusammenhang stehen könnte.

Fettemulsionen werden gewöhnlich in Kombination mit anderen Infusionslösungen verabreicht. Bei 33 Patienten einer internen Wachstation wurde über einen Vena-Cava-Katheter eine parenterale Ernährung bis zur Dauer von 33 Tagen nach folgendem Infusionsschema durchgeführt (28): 500 ml Fettemulsion, 1 000 ml aminosäurehaltige Lösungen und 500 ml 20 % Glucose. Unter dieser Therapie konnte nicht ein Zwischenfall registriert werden, der mit der Infusionstherapie im Zusammenhang stand.

Die eigenen Untersuchungsergebnisse stützen sich auf die Auswertung von Befunden, die von jungen gesunden Personen nach der einmaligen Infusion von Fettemulsionen in therapeutischen Dosen erhalten wurden. Diese Ergebnisse zeigen keine Änderung in der durch ADP-induzierten Thrombozytenaggregation und finden ihre Bestätigung in den oben genannten Berichten anderer Autoren, die bei einem anderen Patientengut, bei bestehenden schwersten Allgemeinerkrankungen und bei längerer und höherer Dosierung ebenfalls keine Störungen in der Hämostase beobachten konnten.

Schlußfolgerung:

Werden die oben beschriebenen Volumenersatzmittel und Nährlösungen gesunden Menschen in therapeutischen Dosen verabreicht, so ändert sich die durch ADP-induzierte Thrombozytenaggregation, wie durch Auswertung der eigenen Ergebnisse in Verbindung mit ähnlichen Arbeiten anderer Autoren gefunden wurde, nicht. Beim Vorliegen eines anderen Personenkreises, bei bereits bestehenden Hämostasestörungen, bei anderen Dosierungsschemen und bei gleichzeitigem Vorhandensein verschiedener Noxen treffen die in dieser Arbeit gefundenen Ergebnisse nicht immer zu.

E. ZUSAMMENFASSUNG

=====

Die sachgerechte Infusionstherapie schwerstkranker Patienten besonders jedoch bei Krankheitszuständen mit generalisierten Mikrozirkulationsstörungen bedarf einer genauen Kenntnis über das Verhalten der Thrombozyten. Da hierzu teilweise widersprüchliche oder mangelnde Informationen aus der Literatur zu entnehmen waren, wurde in der vorliegenden Arbeit die Frage untersucht: Welchen Einfluß auf die durch ADP-induzierte Thrombozytenaggregation haben in therapeutischen Dosen verabreichten Infusionslösungen wie Rheomacrodex 10 %, Rheomacrodex 5 %, Haemaccel, Aminofusin L forte, Intralipid 10 % und Lipofundin S 10 %?

In der Versuchsdurchführung wurden jeweils 10 gesunden Personen an 6 Versuchstagen in vierwöchigem Abstand die oben genannten Infusionen verabreicht. Blutentnahmen erfolgten vor Infusionsbeginn, eine Minute und fünf Minuten nach Infusionsende. Nach Gewinnung von thrombozytenreichem Plasma wurden zu diesen Zeitpunkten die Thrombozytenzahlen und die Aggregationszeiten bestimmt und die nichtaggregierten Thrombozyten zur Aggregationszeit, nach einer Minute und nach fünf Minuten ausgezählt. Die Aggregation der Thrombozyten wurde in Gegenwart von ADP nach der Methode von Born (7) durchgeführt.

Das so erhaltene Zahlenmaterial wurde statistisch ausgewertet.

Nach Verabreichung der oben erwähnten Infusionslösungen in therapeutischen Dosen läßt sich keine Änderung in der durch ADP-induzierten Thrombozytenaggregation nachweisen.

Damit ist es gelungen, die in der Literatur bis jetzt unterschiedlich beantwortete Frage, ob die geprüften Lösungen eine direkte Beeinflussung auf die Blutgerinnung bewirken eindeutig dahingehend beantwortet, daß eine Störung der Haemostase nicht zu befürchten ist. Diese Feststellung hat insbesondere für die klinische Arbeit Bedeutung.

G. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. ARTURSON, G., Dextran - Plasma Volume Expanders.
Clinical Experiences Especially with Low Molecular Weight
Preparations, Bibl. haemat., 29, 914 - 926, (1968)
2. BARKER, W.F., Venous Thrombosis: Objektive Criteria in
Diagnosis and in Evaluation of Treatment, Acta Chirurgica
Scandinavica, 387, 23 - 25, (1968)
3. BARNHARD, M.I. und QUINTANA, C., Platelet Alterations
with Dextran., Blood, 30, 541, (1967)
4. BERGENTZ, S-E., Etiology, Pathogenesis and Frequency of
Thromboembolic Disease, Acta Chirurgica Scandinavica,
387, 11 - 14, (1968)
5. BIZZOZERO, G., Über einen neuen Formbestandteil des Blutes
und dessen Rolle bei der Thrombose und Blutgerinnung.
Virchows Arch. Path. Anat. 90, 261, (1882)
6. BLÜMEL, J., Thrombozytenaggregate in Blutkonserven und
deren Beeinflussung durch niedermolekulares Dextran,
Der Anästhesist, Band 16, 3, 68 - 70 (1967)
7. BORN, G.V.R., Mechanism of Platelet Aggregation and its
Inhibition by Adenosine Derivatives. Federation Proceedings,
26, 115 - 117, (1967)
8. BRAMBEL, C.E., Mechanism in Platelet and Platelet-Leucocyte
Aggregation. Thromb. Diath. Haemorrhag. 15, 3 - 4, 630,
(1966)

9. BREDDIN, K., Zur Messung der Thrombozytenadhäsivität. Thrombos. Diathes. Haemorrh. (Stuttg.), XII, 269 - 281, (1964)
10. BREDDIN, K., Thrombozytenagglutination bei Gefäßkrankheiten. Med. Welt 17, (N.F.), 2322 - 2324, (1966)
11. BREDDIN, K., Über die gesteigerte Thrombozytenagglutination bei Gefäßkrankheiten. Schweizerische Medizinische Wochenschrift 95, I, 655 - 659, (1965)
12. BROSSMER, R. und PATSCHEKE, H., Über die Rezeptoren menschlicher Thrombozyten für ADP und andere aggregierende Substanzen, 215 - 219, (1968)
13. BULL, B.S. und ZUCKER, M.B., Changes in Platelet Volume Produced by Temperature, Metabolite Inhibitors and Aggregating Agents. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 120, 296 - 301, (1965)
14. BYGDEMAN, S., Experimental Studies on the Antithrombotic Effect of Dextran, Acta Chirurgica Scandinavica, 387, 44 - 49, (1968)
15. BYGDEMAN, S. und ELLIASSON, R., Dextran - ett medel för profylax och behandling av trombus., 29, 2743 - 2748, (1969)
16. CASTALDI, P.A., The Function of the Platelet, 11 th Congress of the International Society of Blood Transfusion. 98 - 105, (1968)

17. CAVALLI-SFORZA, L., Grundbegriffe der Biometrie,
17 - 22, (1964)
18. COCK, I.J.Y. und SYMONS, C., Measurement of ADP-
Induced Platelet Aggregation and ADP-Splitting Enzymes
in Plasma, Lancet, 623 - 624, (1966)
19. CZYGAN, P., WEBER, B., KOMMERELL, B. und BARTH, P.,
Die Beeinflussung von Thrombozyten-ATP durch einen
hitzeinstabilen Plasmafaktor, Klinische Wochenschrift,
46, 1, 507 - 508, (1968)
20. DHALL, D.P., HARPER, D.R., MCKENZIE, F.N. und
MATHESON, N.A., Aggregation of Human Platelets by
Dextran, Nature, 210, 745 - 746, (1966)
21. DHALL, D.P., BENNETT, P., MCKENZIE, F.N. und
MATHESON, N.A., Effects of Dextran on Human Platelets,
Bibl. anat., 9, 295 - 299, (1967)
22. DHALL, D.P., BENNETT, P.N. und MATHESON, N.A.,
Effect of Dextran on Platelet Behaviour after Abdominal
Operations, Acta Chirurgica Scandinavica, 387,
75 - 78, (1968)
23. EHRLY, A.M., Hämorrhagische Probleme bei Venenerkran-
kungen. Zentralblatt für Phlebologie 6, 2, 338 - 343,
(1967)
24. EHRLY, A.M. und MUELLER, H.E., Aggregation und
Desaggregation von Erythrozyten. Acta haemat., 36,
323 - 334, (1966)

25. EICHLER, J. und STEPHAN, G., Verhalten der Blutgerinnungsfaktoren nach Infusion von Plasmaexpandern. Gemeinsame Tagung der Österreichischen, Schweizerischen und Deutschen Anästhesiengesellschaften, 1963, Freiburg i.Br.

26. ELIASSON, R. und BYGDEMAN, S., Effects of Dextran on Some Platelet Functions, 11th Congress of the International Society of Blood Transfusion, 4, 1140, (1968)

27. FISCHER, M., Das Verhalten einiger Thrombozytenfunktionen in Gegenwart verschiedener Volumenersatzmittel, Folia haemat. 92, Nr. 4, 485 - 490, (1969)

28. GÄRTNER, Ch., SOBALLA, G., KÖSTER, B. und BERG, G., Parenterale Ernährung im Rahmen einer Intensiv-Pflegestation. Medizin und Ernährung, 9, 185 - 188, (1969)

29. GILROY, J., BARNHARD, M.I. und MEYER, J.S., Treatment of Acute Stroke with Dextran 40. The Journal of the American Medical Association, 210, Nr. 2, 293 - 298, (1969)

30. GRABENER, E., Praxislaboratorium, 3. Aufl., 7, (1962)

31. GROSS, R. und SCHNEIDER, W., Neuere Untersuchungen über den Stoffwechsel der Thrombozyten, 206 - 213, (1968)

32. HAMPERL, H., Pathologisch-histologisches Praktikum. 32 - 34 (1961)

33. HAMPTON, J.R. und MITCHELL, J.R.A., Effect of Aggregation Agents on the Electrophoretic Mobility of Human Platelets. Brit. Med. J., 5495, 1074 - 1077, (1966)
34. HEENE, D.L., ZEKORN, D. und LASCH, H.G., Gelatine Plasma Volume Expanders: Chemistry, Biological Activities and Clinical Experiences. Bibl. haemat. 29, Part 3, 907 - 913, (1968)
35. HOAK, J.C., WARNER, E.D. und CONNOR, W.E., Platelet Aggregation and Fatty Acids. Thromb. Diath. Haemorrhag. 3 - 4, 635 - 636, (1966)
36. HÖRDER, M.H. und MANRIQUE, R., Beeinflussung der Blutgerinnung durch Infusionen. Blutstillung, 131 - 134, (1966)
37. ISSELHARD, W., Akuter Sauerstoffmangel und Wiederbelebung, Deutsche Medizinische Wochenschrift, 90, 349 - 355, (1965)
38. ISSELHARD, W., Influence of Plasma Volume Expanders on Microcirculatory Disturbance. 11th Congress of the International Society of Blood Transfusion. 889 - 896, (1968)
39. JENEVEIN, E.P. und WEISS, D.L., Platelet Microemboli associated with massive Blood Transfusion. American Journal of Pathologie, 45, 313 - 321, (1964)
40. KARLSON, P., Kurzgefasstes Lehrbuch der Biochemie für Mediziner und Naturwissenschaftler, 88, (1966)

41. KOLLER, S., Neue graphische Tafeln zur Beurteilung statistischer Zahlen, 4. Aufl., 18 - 23, (1969)

42. KUEBLER, W. und SCHNEIDER, W., Zur Frage der Aggregation von Blutzellen, Stoffwechsel und Membranpermeabilität von Erythrozyten und Thrombozyten, 330 - 338, (1968)

43. LEE, H.W., COOPER, N., RUSSEL, H.E., BALLENGER, J. und MURNER, E.S., Observations on the Clinical Use of Chirurgica Scandinavica, 387, 61 - 68, (1968)

44. LÖHR, G.W., Der Stoffwechsel des normalen und des pathologischen Thrombozyten. Stoffwechsel und Membranpermeabilität von Erythrozyten und Thrombozyten. 196 - 204, (1968)

45. LÜDERS, K., KONOLD, P., Otten, G., KOSLOWSK, L. und EICHENSEHER, N., Postoperative Thromboembolieprophylaxe. Randomisierte, prospektive Untersuchung zum Vergleich einer Thromboembolieprophylaxe mit Anticoagulantien (Heparin-Marcumar) und Dextran 60 (Macrodex), Sonderdruck aus der Chirurg., 12, 563 - 569, (1973)

46. LÜSCHER, E.F. und BETTEX-GALLAND, M., Properties and Functional Significance of the Contractile Protein of the Blood Platelets, 247 - 252, (1968)

47. LUNDGAARD-HANSEN, P., NITSCHMANN, Hs. und HÄSSIG, A., Comparative Studies with Dextran and Gelatine Plasma Expanders. Bibl. haemat., 29, 927 - 936, (1968)

48. MAHADEVAN, V., SINGH, H. und LUNDBERG, W.O.,
Effects of Saturated and Unsaturated Fatty Acids on
Blood Platelet Aggregation in vitro. Proc. Soc. Exp.
Biol. Med., 121, 82 - 85, (1966)
49. MARKWARDT, F., Über die pharmakologische Beeinflussung
des Thrombozyten-Stoffwechsels und anderer Thrombozy-
tenfunktionen. 266 - 267, (1968)
50. MATTER, M., Plättchenfunktion und Thrombusbildung,
(Adhäsion und Aggregation). Schweizerische Medizinische
Wochenschrift, 95, 176 - 177, (1965)
51. NIEMEYER, G., REUTER, H. und GROSS, R., Untersuchungen
über die Aggregation menschlicher Blutplättchen (II),
Klinische Wochenschrift, 45, 1142 - 1147, (1967)
52. OWREN, P.A., Coronary Thrombosis, its Mechanism and
Possible Prevention by Lenolenic Acid, Ann. Internal.
Med. 63, 167 - 183, (1965)
53. PFLEIDERER, Th. und BROSSMER, R., Modelluntersuchungen
und neue Gesichtspunkte zum Mechanismus der Thrombozy-
tenaggregation. Blut, XVIII, 334 - 339, (1969)
54. SALZMAN, E.W., Studies in the Mechanism of Platelet
Aggregation by Adenosine Diphosphate, Thromb. Diath.
Haemorrhag., 3 - 4, 628, (1966)
55. SAWYER, R.B., Clinical Experiences with Dextran
Treatment. Acta Chirurgica Scandinavica, 387, 58 - 61,
(1968)
56. SCHETTLER, G., Innere Medizin. Band II, 68, (1969)

57. SILVER, D., An Evaluation of Dextran in the Prevention and Treatment of Thrombosis. Acta Chirurgica Scandinavica, 387, 69 - 72, (1968)
58. WARBURG, O., GAWEHN, K. und GEISSLER, A.W.Z., Naturforschung, 13 b, 515, (1958)
59. WEHINGER, H., Zur Beeinflussung der Blutgerinnung durch niedermolekulares Dextran. Klinische Wochenschrift 45, 1031 - 1035, (1967)
60. WITTE, S., Die Physiologie der Hämostase. Blutstillung, 9 - 16, (1966)
61. ZOLLINGER, H-U., Pathologische Anatomie, Band I, 119 - 121, (1969)

Für die Überlassung des Themas und die stets gewährte Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit danke ich ergebenst Herrn Professor Dr. Halmagyi.

Bei der statistischen Auswertung war mir Frau Oberrätin Dr. rer. nat. Ehrenberg-Kiekebusch sehr behilflich. Auch Ihr gilt mein gebührender Dank.

L e b e n s l a u f

17. Februar 1944 geboren in Swinemünde als zweites Kind des Arztes Dr. med. Arnold Ohnesorge und seiner Ehefrau Maria, geb. Petersen,
- 1950 - 1954 Besuch der Volksschule in Wenden bei Braunschweig,
- 1954 - 1964 Besuch des Jungengymnasiums "Martino Katharineum" in Braunschweig, Abschluß mit dem Abitur,
- 1964 - 1965 einjährige Dienstzeit bei der Bundeswehr,
- 1965 - 1972 Studium der Medizin an der Johannes Gutenberg Universität Mainz mit den entsprechenden Zwischenprüfungen (Vorphysikum, Physikum) und dem medizinischen Staatsexamen als Abschluß,
- 1972 - 1973 als Medizinalassistent an verschiedenen Krankenhäusern in Mainz tätig,
- seit 1973 nach Erhalt der Approbation als Assistenzarzt in der Chirurgie beschäftigt,
- seit 1972 verheiratet mit Petra Ohnesorge, geb. Fuchs.

